Unsere chemisch-pharmakologischen Kenntnisse vom Scopolamin.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT

ZU

FREIBURG IM BREISGAU

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

VON

GERTRUD SLAWYK

MEDIZINALPRAKTIKANTIN

AUS

STRASSBURG IM ELSASS.

Freiburg i. B.

Speyer & Kaerner, Universitätsbuchhandlung.

1912.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Freiburg i. Br.

Dekan:
Geh. Rat Prof. Dr. von Kries.

Referent:
Geh. Hofrat Prof. Dr. Krönig.

Druck von A. Bonz' Erben, Stuttgart.

Das Scopolamin ist schon zu Beginn der 90er Jahre in den therapeutischen Schatz der Ophthalmologen und Psychiater aufgenommen worden. War es einerseits seine Eigenschaft als Mydriaticum, das dieses Alkaloid dem Atropin ebenbürtig erscheinen ließ und es dem Augenarzt zu einem unentbehrlichen Mittel machte, so waren es die Eigenschaften des Scopolamins als Sedativum uud Hypnoticum, die der Psychiater verwandte, um unruhige oder maniakalische Geisteskranke zu beruhigen. Längere Zeit blieb die Wirkungssphäre auf diese beiden Disciplinen der Medizin beschränkt, bis es durch die bekannten Arbeiten von Schneiderlin und Korff in der neuen Kombination mit Morphin zum Zwecke der Allgemeinnarkose auch seinen Weg in die chirurgischen Krankenhäuser fand. Bald wurde das Scopolamin auch bei gynäkologischen Operationen verwandt. Als dann in der Freiburger Universitätsfrauenklinik die Anwendung des Scopolamin-Morphin zum Zwecke des Dämmerschlafes eingeführt wurde, um das durch die Geburt gesetzte psychische Trauma zu überwinden, da dehnte sich die Wirkungsbreite des Scopolamins auch auf den Kreißsaal aus, so daß jetzt das Interesse der meisten medizinischen Disciplinen auf dieses Alkaloid sich richten mußte. Waren nun einerseits die Urteile über den therapeutischen Wert des Scopolamins entschieden günstig, so fehlte es doch nicht an vielen Stimmen, die die Anwendung der Scopolamin-Morphiumnarkose als äußerst gefährlich verwarfen oder ihr höchstens einige Bedeutung als Einleitung für die Äthertropf-

narkose zuschrieben. Immer war das „sehr giftige Scopolamin“ derjenige Bestandteil der kombinierten Narkose, vor dem jene Autoren warnten und alle Unfälle wurden auf seine große Giftigkeit zurückgeführt, die vielleicht auch auf Rechnung einer ungenügenden Technik oder Verunreinigung der Präparate zu setzen wären.

Um diesen Widerstreit der Meinungen zu schlichten, wurden mehrere experimentelle Arbeiten besonders aus dem pharmakologischen Institut zu Jena veröffentlicht, welche die Einwirkung des Scopolamin auf den tierischen Organismus klar demonstrieren. Daneben standen mir die klinischen Erfahrungen bei der Anwendung des Scopolamins, die unter anderen in der Arbeit von Bumke niedergelegt wurden, zur Verfügung, so daß ich hieraus die pharmakologische Wirkung des Scopolamins auf den Menschen ableiten konnte. Bei dem hohen Interesse, das allerseits diesem Alkaloide entgegengebracht wird, habe ich mir die Aufgabe gestellt, eine Zusammenfassung aller chemischen und pharmakologischen Eigenschaften des Scopolamins, die wir bis heute kennen, zu bringen.

Botanik der Pflanzen, aus denen das Scopolamin gewonnen wird.

Hyoscyamus niger. L. Schwarzes Bilsenkraut.
Familie: Solanaceae Jussien.

Beschreibung: Wurzel weiß, ästig. Stengel stielrund, bis 60 cm hoch, drüsig behaart. Blätter schmutzig grün, bis 20 cm lang, 10 cm breit, länglich eiförmig, tief buchtig; die untersten gestielt, die oberen sitzend. Scheinähre. Blüten achselständig, fast sitzend. Kelch krugförmig-glockig, netzig geadert, mit 5 stachelspitzen Zähnen. Krone fünflappig, gelblich, netzadrig; 5 Staubgefäße. Fruchtknoten zweifächerig, Griffel fadenförmig, Kapsel zweifächerig, mit abspringendem Deckel.

Vorkommen. Auf Schutt, wüsten Plätzen ganz Europas, Sibirien, Kaukasus, Nordindien. Blüht Juni bis Oktober. Offizinell das Kraut und der Same.

Köhler, Medizinalpflanzen. Bd. 1.

Duboisia myoporoides. R. Brown.
Familie: Solanaceae Jussien.

Beschreibung: Strauch oder Bäumchen von 5 m Höhe, Rinde grau rissig. Blätter abwachsend, ganzrandig, länglich lanzettlich, 10—13 cm lang, 3 cm breit, gestielt; aus ihren Achseln entspringen Laubsprossen. Nach oben werden die Blätter viel kleiner. Blütenstand ein Winkel. Blüten schneeweiß oder blaßlila, von kleinem Kelch gestützt. Kelch verwachsenblättrig, glockig, fünfzähnig. Blumenkronenröhre verwachsenblättrig, unterständig, mit ausgebreitetem Schlunde mit 5 ungleich

entwickelten Lappen. 2 längere, 2 kürzere Staubgefäße, 1 Staminodium. Fruchtknoten oberständig, Griffel fadenförmig. Frucht eine schwarze Beere, Samen schwarz, nierenförmig.

Vorkommen: Australien. Der Baum blüht das ganze Jahr und trägt das ganze Jahr Früchte. Offizinell sind die Blätter.

Scopolina atropoides. Schultes.

Synonym: Scopola carniolica Jacq. Hyoscyamus Scopolia. L. Scopolia carniolica. G. Don.

Familie: Solanaceae Jussieu.

Beschreibung. Kahle, aufrechte Staude mit fingerdickem, wagerechtem, knotig ästigem, ausdauerndem Wurzelstock. Stengel 40—60 cm hoch, fleischig, wenig verzweigt. Blätter wechselständig, ganzrandig, länglich lanzettlich, bis 18 cm lang und 8 cm breit, gestielt. In der Blütenregion sieht man Doppelblätter, je ein größeres und ein kleineres, in deren Achsel eine hängende Blüte entspringt. Kelch verwachsenblättrig, fünfzipfelig. Blumenkrone glockig, schmutzig purpurbraun, grünadrig, innen gelblich olivengrün. 5 Staubgefäße. Fruchtknoten keilförmig, Griffel fadenförmig. Frucht fast kugelig, eine zweifächerige Kapsel, die sich mit einem abfallenden, gespitzten Deckel öffnet. Samen schwärzlich, fast nierenförmig.

Blütezeit: April bis Juni. Vorkommen: auf Kalk in schattigen Buchenwäldern. Steiermark, Ungarn, Südrußland, Japan (Scopolia japonica. Max.). Offizinell die Wurzel.

Im Jahre 1880 stellte Ladenburg fest, daß neben dem Hyoscyamin noch ein zweites Alkaloid im Hyoscyamussamen vorkommt, dem er den Namen Hyoscin gab. Dasselbe, früher zuweilen als amorphes Hyoscyamin bezeichnet, bleibt nach Entfernung des auskristallisierten Hyoscyamins in der Mutterlauge zurück und kommt als brauner, zäher Sirup im Handel vor. Zur Trennung des reinen Hyoscins von den Resten kristallinischen Hyoscyamins, die noch in beträchtlicher Menge in diesem Rohprodukt enthalten sind, eignet sich das Golddoppelsalz. Es fällt zuerst harzig, wird dann aber nach mehrfachem Umkristallisieren aus heißem Wasser „in schönen, guten, ausgebildeten, mäßig glänzenden, breiten, gelben Prismen“ gewonnen. Von dem Hyoscyamingolddoppelsalz unterscheidet sich das Goldsalz des neuen Alkaloides durch seine geringere Löslichkeit und geringeren Glanz und seinen weit höheren Schmelzpunkt, der bei 198° liegt, unter Zersetzung der Substanz. Die Formel des Hyoscins bestimmte Ladenburg mit $C_{17}H_{23}NO_3$ und erkannte damit das neue Alkaloid als isomer mit Atropin und Hyoscyamin. Wie diese Körper spaltet sich auch, nach den Versuchen Ladenburgs, das Hyoscin beim Erwärmen mit Barytwasser in Tropasäure $C_9H_{10}O_3$ und in eine Base $C_8H_{15}NO$, die Ladenburg aber wegen ihres zwischen 241° und 243° gelegenen Siedepunktes als verschieden mit dem Tropin erkannte und den neuen Körper wegen seiner Isomerie mit Tropin Pseudotropin nannte.

In späteren Arbeiten berichtet Ladenburg, daß das aus der Duboisia myoporoides isolierte Alkaloid Duboisin mit dem Hyoscin identisch sei und kommt zu dem Schluß, daß „die in der Natur vorkommenden Mydriatica untereinander isomer und nach der Formel $C_{17}H_{23}NO_3$ zusammengesetzt seien". Die mydriatische Wirkung des Hyoscins wurde von Professor Völcker untersucht und der des Atropins sehr ähnlich gefunden. Ladenburg gibt die Darstellungsweise des jod- und bromwasserstoffsauren Hyoscinsalz an und veranlaßt weitere Untersuchungen über die therapeutischen Wirkungen des neuen Alkaloides, über die Prof. Edlefsen im Zentralblatt der medizinischen Wissenschaften, Jahrgang 1881, berichtet.

Dieses sind die ersten einleitenden Arbeiten, die in der chemischen Literatur über das heutige Scopolamin veröffentlicht wurden, während der Name Scopolamin selbst erst im Jahre 1890 eingeführt wurde. Bezugnehmend auf eine kurze Notiz, die in der Apothekerzeitung, Jahrgang 1890, Seite 186, von ihm veröffentlicht sei, beschreibt E. Schmidt ein Alkaloid, dem er den Namen Scopolamin gab.

Scopolamin aus der Wurzel der Scopolia atropoides.

E. Schmidt untersuchte eine aus Ungarn stammende Wurzel der Scopolia atropoides und verglich die Salze des daraus extrahierten Alkaloides mit den Salzen des Hyoscin-Ladenburg, die Bender fabrikmäßig aus der Scopolia atropoides herstellte, so daß also für beide Alkaloide das gleiche Ausgangsmaterial benutzt wurde. Aus den Fällungen, welche durch Goldchlorid in den salzsauren Lösungen seines neuen Körpers resultierten,

isolierte Schmidt eine geringe Menge eines Golddoppelsalzes, welches in seinen Eigenschaften mit dem von Ladenburg beschriebenen Hyoscingoldchlorid übereinstimmte. Gelbe, mäßig glänzende, kleine Nadeln, deren Schmelzpunkt bei 198—199° lag und unter heftigem Aufschäumen erfolgte. Da aber die von Bender als kristallisierte Hyoscin-Ladenburg übermittelte Base, nach Aussehen und den Ergebnissen der Analyse Ladenburgs, anderen Charakter als das von Schmidt aus der Scopoliawurzel isolierte Alkaloid trägt, so glaubt Schmidt eine neue Base vor sich zu haben und behält sich weitere, ausführliche Mitteilungen darüber vor. Die mydriatische Wirkung der aus der Scopoliawurzel erhaltenen Alkaloide glaubt Schmidt auf eine Verunreinigung der beiden Componenten, dem Hyoscin-Ladenburg und Scopolamin-Schmidt zurückführen zu müssen, indem der Träger der mydriatischen Wirkung das Hyoscyamin sei.

Über Scopolamin berichtet E. Schmidt weiter. Nachdem ihm geglückt sei, die Zusammensetzung des neuen, aus Scopolia isolierten Alkaloids zu ermitteln und die Formel des Scopolamins mit $C_{17}H_{21}NO_4$ zu berechnen, habe er auch die von Bender überlassenen Hyoscinkristalle und das Hyoscinhydrobromid untersucht und stellte fest, daß es sich auch hier nicht um die 1880 von Ladenburg beschriebene Base Hyoscin $C_{17}H_{23}NO_3$ handle, sondern um ein anderes Alkaloid, das mit seinem Scopolamin identisch sei. Auch die Untersuchungen weiterer Hyoscinpräparate des Handels ergaben die Tatsache, daß auch diese Körper zum weitaus größten Teile aus dieser neuaufgefundenen Base bestünden und nach der Formel $C_{17}H_{21}NO_3$ zusammengesetzt seien und nicht Isomere des Atropins seien, wie dies von Ladenburg angenommen worden war. E. Schmidt spricht die Vermutung aus, daß auch die Base, die Ladenburg seinerzeit als Hyoscin aus dem

Hyoscyamussamen isoliert hatte, identisch mit seinem neuen Alkaloid sei. So läge wohl der Gedanke nahe, den Namen Hyoscin auf diesen neuen Körper zu übertragen, obwohl der Schmelzpunkt des Golddoppelsalzes des Scopolamin-Schmidt bei 210—214 ° und der des Hyoscin-Ladenburg bei 198 ° läge. Da man aber gewöhnt sei, unter „Hyoscin" ein Isomeres des Atropins zu verstehen und der Nachweis nicht erbracht war, daß das Hyoscin-Ladenburg nach $C_{17}H_{21}NO_4$ zusammengesetzt sei, so hat E. Schmidt dieses Alkaloid nach der Pflanze, in der er es zuerst gefunden hat, „Scopolamin" genannt. Ein Vorkommen des Scopolamins in größeren Mengen neben der Scopoliawurzel in dem Hyoscyamussamen und den Duboisiablättern betonte er schon in seiner ersten Veröffentlichung.

Die freie Base Scopolamin stellte E. Schmidt folgendermaßen dar: Das gereinigte Hydrobromid in wäßriger Lösung wird mit Soda versetzt und dann mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten desselben bleibt das freie Scopolamin in sirupartiger Form zurück und wird in etwas Äther aufgenommen. Nachdem es mit der dazu berechneten Menge Wasser versetzt worden ist, wird es mit einigen Kriställchen Scopolamin geimpft und einige Zeit ruhig stehen gelassen, bis die Kristallisation einsetzt. „Das Alkaloid $C_{17}H_{21}NO_4$ bildet luftbeständige, erbsengroße, durchsichtige Kristalle, die wenig löslich in Wasser, gut löslich in Alkohol, Äther, Chloroform und verdünnten Säuren sind. Die Lösung in Alkohol reagiert alkalisch. Im übrigen zeigt Scopolamin in seinem Gesamtverhalten viel Ähnlichkeit mit Atropin und Hyoscyamin. Im lufttrockenen Zustande findet sich sein Schmelzpunkt bei 59 °, über H_2SO_4 aufbewahrt, verfallen die Kristalle unter Gewichtsverlust zu einer amorphen, glasartigen Masse, die nicht wieder kristallisiert."

Das wichtigste und für das Scopolamin charakte-

ristische Salz ist das Scopolamingoldchlorid, das aus heißer salzsaurer Lösung leicht auskristallisiert. Es bildet 2 cm lange, ziemlich breite Nadeln mit kammförmigen Seitenrändern und ist in kaltem Wasser nicht löslich. Das Goldsalz enthält kein Kristallwasser und schmilzt bei 212°—214° unter Aufschäumen.

Scopolamin aus dem Hyoscyamussamen.

Waren bis jetzt von E. Schmidt hauptsächlich Hyoscinpräparate untersucht worden, die aus der Scopoliawurzel hergestellt worden waren, so unterwarf jetzt Schmidt ein Hyoscinhydrobromid, das von E. Merck aus dem Hyoscyamussamen hergestellt worden war, der direkten Analyse. Der Autor bestimmte, im Gegensatz zu Ladenburg, nach dem es das Bromwasserstoffsalz des Hyoscin $C_{17}H_{23}NO_3$ sein sollte, daß das daraus isolierte Alkaloid nach der Formel $C_{17}H_{21}NO_4$ zusammengesetzt war. Aus der Lösung des Hydrobromids kristallisierte nach Umsetzung mit Goldchlorid und zweifachem Umkristallisieren ein Golddoppelsalz, das die charakteristischen gelben, gegen 2 cm langen, ziemlich breiten Nadeln zeigte, also in Form und Aussehen dem des Scopolamins vollkommen glich. Der Schmelzpunkt lag zwischen 210° und 212°, es schmolz unter Aufschäumen. Daneben gewann Schmidt eine Reihe glänzender, mehrblättriger Kristalle, die er als Hyoscyamingoldchlorid erkannte. Aus dieser Tatsache ging hervor, daß das käufliche Hyoscinhydrobromid kein einheitliches Salz, sondern ein Gemisch war, das im wesentlichen aus Scopolaminhydrobromid bestand.

Aus diesen Arbeiten Schmidts geht mit einer ziemlich großen Wahrscheinlichkeit die Tatsache hervor, daß das Hyoscin-Ladenburg und das Scopolamin-Schmidt dasselbe Alkaloid ist.

Versuche E. Schmidts, die freie Base zum Zwecke der Identifizierung aus käuflichem Hyoscinhydrobromid als Kristalle zu isolieren, mißlangen, da die Bromidlösung, mit Kaliumkarbonat gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt, nicht zum Kristallisieren gebracht werden konnte.

Daß auch pharmakologisch Hyoscin und Scopolamin dieselben Wirkungen zeigen, darüber fällt Kobert (Dorpat) folgendes Urteil: Scopolamin besitzt alle dem Atropin und Hyoscin gemeinsamen Wirkungen und weicht mit dem Hyoscin zusammen von dem Atropin ab. Es erweitert die Pupillen, lähmt die Speichelsekretion, Schweißsekretion und die motorischen Darmganglien.

Atropin macht bei Fröschen in sehr kleinen Dosen den sog. späten Tetanus, während Hyoscin und Scopolamin dies selbst in großen Dosen nicht tun.

Atropin macht Vaguslähmungen und dadurch Steigerung der Pulsfrequenz beim Menschen bei kleinen Dosen Hyoscin und Scopolamin nicht, selbst bei der Maximaldose von 0,5 mg.

Atropin wirkt bei 0,1 mg gar nicht auf das menschliche Gehirn; bei großen Dosen verursacht es maniakalische Anfälle, während Hyoscin und Scopolamin bei 0,5 mg die Aufregung maniakalischer Geisteskranker herabsetzt.

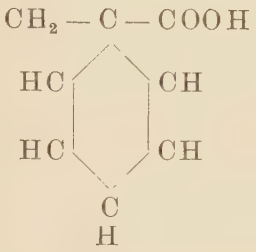
Es bestehen daher keine pharmakologischen Unterschiede zwischen Hyoscin-Ladenburg und Scapolamin-Schmidt.

Die spezifische Drehung des Scopolaminhydrobromid wurde von Schmidt im Laurentschen Halbschattenapparat bei Anwendung einer Lösung von 2,5020 g in 35,6544 g Wasser von 15,8 °

$$[a]_D = -25^\circ 43'$$

bestimmt.

Ferner berichtet Schmidt, daß Scopolamin durch Barytlösung in eine Base $C_8H_{13}NO_2$, der er den Namen Scopolin gab, und in eine Säure, die mit Atropasäure oder Phenylakrylsäure



identifiziert wurde, gespalten wird.

O. Hesse, Über Hyoscin. (Scopolamin Schmidt.)

Unterdessen wurde von anderer Seite der Beweis gebracht, daß das Ladenburgsche Alkaloid Hyoscin nicht nach der von diesem Forscher aufgestellten Formel, sondern nach $C_{17}H_{21}NO_4$ zusammengesetzt sei. O. Hesse berichtet darüber in der Pharmazeutischen Zeitung und in den Annalen der Chemie. Der Vollständigkeit halber führe ich den Beweis Hesses teilweise wörtlich an: „Die Formel $C_{17}H_{21}NO_4$ findet ferner eine Bestätigung in der Zusammensetzung der Produkte, welche bei der Spaltung der Base durch Alkali oder Salzsäure entstehen. Ladenburg erhielt bei der Spaltung durch Baryt Tropasäure und eine flüchtige Base, der er die Formel $C_8H_{15}NO$ und den Namen Pseudotropin gab, während er in Gemeinschaft mit Roth ganz dieselbe Substanz bei einer anderen Gelegenheit nach $C_8H_{15}NO_2$ zusammengesetzt fand und nun unter dem Namen Oxytropin einführte. Da indessen diese Base nach $C_8H_{13}NO_2$

zusammengesetzt ist und aus dieser Formel zunächst keine Beziehung zu Tropin erkannt werden kann, so schlage ich vor, diese Base Oscin zu nennen.“ Erhitzt man das Hyoscinbromhydrat in geschlossener Röhre einige Stunden mit konzentrierter Salzsäure, so scheidet sich nach dem Erkalten auf dem Boden der Röhre ein Öl ab, das sich leicht mit Äther ausschütteln läßt, während das Oscin in der sauren Lösung bleibt. Aus dem nach dem Verdunsten des Äthers resultierenden Öl gelang es Hesse, Atropasäure nachzuweisen. Das zweite Spaltungsprodukt, das Oscin, ließ Hesse in saurer Lösung auf flacher Schale verdunsten, den Rückstand in Wasser lösen und schüttelte es, nachdem es mit Natronlauge übersättigt war, mit Chloroform aus. Beim Verdunsten des Chloroforms blieb das Oscin in mäßig hygroskopischen Rhomboedern und Prismen zurück, die bei 104,5 ° schmolzen. Siedepunkt 242 ° im Gegensatz zu dem Oxytropin-Ladenburg, dessen Siedepunkt bei 241—243 ° liegen sollte. Das sich leicht in Wasser lösende Oscin reagiert stark alkalisch, wird durch Ammoniak aus seinen Basen nicht gefällt und bildet mit Salzsäure ein kristallisierbares Salz.

Es beginnt nun ein langer Streit zwischen E. Schmidt und O. Hesse, in dem jeder Forscher das Recht der Namengebung für das von ihm aufgefundene Alkaloid beansprucht. E. Schmidt verteidigt den Namen Scopolamin, da vor seiner Entdeckung noch kein Alkaloid mit der Zusammensetzung $C_{17}H_{21}NO_4$ bekannt gewesen sei. O. Hesse fordert für sein Alkaloid den Namen Hyoscin, unter dem dieser Körper schon seit 1881 bekannt gewesen und dessen Formel nur falsch angegeben worden sei.

Inaktives Scopolamin Schmidt.

Während im allgemeinen die Salze des Scopolamins eine starke Linksdrehung erzielten, machte E. Schmidt die merkwürdige Entdeckung, daß neben dem eben beschriebenen linksdrehenden Scopolamin und seinen ebenfalls linksdrehenden Salzen ein optisch nahezu inaktives Scopolamin und dessen vollkommen inaktive Salze gewonnen werden können.

Dieses Scopolamin bezeichnet Schmidt i-Scopolamin. Er erhielt diesen Körper, indem er das gewöhnliche Hydrobromid unter Zusatz von Silberoxyd löste, die filtrierte Lösung eindampfte und mit Alkohol aufnahm. Durch freiwilliges Verdunsten kristallisierten feine Nadeln, die optisch nahezu inaktiv waren. Schmelzpunkt 55—56 °.

Eine weitere Methode zur Gewinnung des i-Scopolamin ist die Einwirkung starker Laugen auf normales Scopolamin. Ferner kann das inaktive Alkaloid aus käuflichen Hydrobromid auf dem gewöhnlichen Darstellungswege der freien Base gewonnen werden, doch verhalten sich die einzelnen Bromhydrate verschieden.

Das Goldsalz des i-Scopolamin unterschied sich nach Aussehen, Schmelzpunkt, Kristallisationsfähigkeit in keiner Weise von dem normalen Scopolamingoldsalz. Hingegen büßt das Hydrobromid des i-Scopolamin seine Fähigkeit, leicht und schnell zu kristallisieren, ein.

Das i-Scapolaminhydrobromid kristallisiert meistens wasserfrei oder mit sehr wenig Kristallwasser.

Atroscin, ein inaktiver Bestandteil des Scopolamins.

Da Scopolamin nach Rahelmann[1] sich günstiger verhält als das Hyoscin und O. Hesse der festen Meinung ist, daß sein Hyoscin $C_{17}H_{23}NO_3$ und Scopolamin-Schmidt identisch sind, so kommt O. Hesse zu dem Schluß, daß im Scopolamin neben dem Hyoscin noch ein zweites Alkaloid enthalten sein muß, das Träger der pharmakologisch günstigen Wirkung ist. Er nahm rein theoretisch an, daß das käufliche Scopolaminbromhydrat ein Gemisch von Hyoscinbromhydrat und dem Bromhydrat eines zweiten, dem Hyoscin isomeren Alkaloids sei, das Hesse Atroscin nannte. Durch die Anwesenheit des Atroscin erklärte Hesse das geringe Drehungsvermögen des Scopolaminbromhydrats gegenüber dem reinen Hyoscinbromhydrat.

Zur Darstellung des Atroscin schlug Hesse folgenden Weg ein: fein gepulvertes Scopolaminbromhydrat wird im Exsiccator vollkommen ausgetrocknet, in geringer Menge heißem 97 % Alkohol gelöst, zur Kristallisation gebracht und die gepulverten Kristallausscheidungen von neuem derselben Manipulation unterworfen, bis die wäßrige Lösung sich als optisch inaktiv bewies. Hesse gibt an, daß diese Darstellungsweise des Atroscins nur dann gelingt, wenn das Scopolaminbromhydrat reich an Atroscinbromhydrat sei und dann nicht immer, weil es anscheinend öfter in racemischer Form in Verbindung mit Hyoscinbromhydrat vorhanden sei. Die inaktive Kristallmasse wird in kaltem Wasser gelöst, mit Ammoniak versetzt und mit Chloroform das Atroscin ausgefällt, welches dann beim Verdunsten als ein amorpher, firnisartiger Rückstand zurück-

[1] „Die unangenehmen Nebenerscheinungen, welche nach meinen Untersuchungen beim Gebrauch des Hyoscins auftreten, zeigt das neue Mittel (Scopolamin) nicht, wohl aber besitzt es alle Vorteile, welche dem Hyoscin gegenüber dem Atropin zukommen."

bleibt, der trocken fest wird, gegen 50° aber zu einem gelblichen Öle schmilzt. Das Atroscin ist isomer mit dem Scopolamin, es bildet rosettenartige Drusen aus kleinen Kristallnadeln, deren Schmelzpunkt zwischen 37 und 38° liegt.

Diese Veröffentlichung Hesses, wonach das Scopolamin-Schmidt ein Gemisch des Hyoscin-Hesse und Atroscin-Hesse sein sollte, veranlaßte Schmidt zu neuen Untersuchungen über das i-Scopolamin, das er, ohne jedoch einen sicheren Beweis dafür erbringen zu können, „für identisch mit dem inaktiven Bestandteil des käuflichen Scopolamins, dem Atroscin-Hesse, hält."

Gegen diese Annahme führt jedoch Hesse folgende drei Gründe an:

1. die verschiedenen Kristallformen beider Körper,
2. die verschiedenen Schmelzpunkte,
3. der verschiedene Kristallwassergehalt. So daß nach Hesse die beiden Basen verschieden sein müssen.

J-Scopolamin-Schmidt.

Weitere Untersuchungen über das wechselnde Verhalten des Drehungsvermögens, welches auch schon W. Lubold feststellte, brachten E. Schmidt folgende Resultate: Bei der fabrikmäßigen Herstellung des Scopolaminhydrobromid raubt die Behandlung mit Pottasche und starken Laugen dem Scopolamin das Drehungsvermögen oder setzt es doch stark herab. Hingegen spricht eine Beobachtung von E. Merk dafür, daß das i-Scopolamin in der Pflanze präexistiere. Er fand, daß ein sehr großes Quantum Scopoliawurzel ein Hydrobromid lieferte: von $[a]_D = -13' 30'$, wogegen bei der gleichen Verarbeitung von Hyoscyaminussamen ein Hydrobromid von $[a]_D = -24° 28'$ gewonnen wurde.

Dieses Vorkommen von normal drehendem und inaktivem Scopolamin in den Pflanzen erklärt Gadamer damit, daß „die in den Solanaceen vorkommenden Alkaloide anfangs optisch inaktiv sind und im Laufe der Zeit durch ‚Autoracemisierung' zum Teil inaktiv werden"; eine Ansicht, wie sie ähnlich auch von W. Schütte ausgesprochen worden war.

Zwischen den Kristallen der optisch aktiven und inaktiven Salzen fand E. Schmidt keine Unterschiede, ihre Kristallformen sind identisch, ebenso ist ihre optische Orientierung dieselbe. Zugleich spricht er die Vermutung aus, daß sich auch keine pharmakologischen Unterschiede zwischen den beiden Salzen fänden. Er stützte sich auf die Untersuchungen von Uhthoff und Axenfeldt an der Marburger Augenklinik, die zwischen dem optisch aktiven und inaktiven Scopolamin keine therapeutischen Verschiedenheiten gefunden hatten. Unter Normalscopolamin führt E. Schmidt ein Scopolaminbromhydrat von $[a]_D = -25^0\ 43'$ ein.

Gadamers Beweis der Identität des Atroscin-Hesse und Scopolamin-Schmidt.

Ein gutes Stück weiter in der Erkenntnis des Atroscin-Hesse und i-Scopolamin-Schmidt kommt Gadamer, indem er den Nachweis der Identität beider Körper erbringt. Er erklärt beide Basen für die Hydrate desselben Alkaloides, und zwar enthält das Atroscin-Hesse zwei Moleküle Kristallwasser, während das i-Scopolamin-Schmidt nur ein Molekul enthält. Dasselbe ist demnach die stabile Form, während das Atroscin-Hesse die labile Form ist. Gadamer stützt sich auf folgende Versuche: Er benutzte zur Darstellung des i-Scopolamin-Schmidt und Atroscin-Hesse dasselbe Aus-

gangsmaterial, nämlich ein schwachdrehendes Scopolaminbromhydrat von $[a]_D = -13' 31'$. Nachdem er die Lösung durch Natriumkarbonat alkalisch gemacht hatte, schüttelte er mit Choroformäther aus und verrieb den nach dem Verdunsten des Choroformäthers rückständigen Sirup mit Wasser. Wird dieser so behandelte Sirup einer Kältemischung ausgesetzt, so kristallisiert das Atroscin-Hesse aus, wird derselbe sirupartige Rückstand mit einigen i-Scopolaminkriställchen geimpft, so entsteht das i-Scopolamin-Schmidt. Zwecks Überführung des Atroscin-Hess in i-Scopolamin-Schmidt löste Gadamer das Atroscin in wenig Äther, versetzte die Lösung mit Wasser, bis sie sich zu trüben begann, und impfte mit einem Kristall i-Scopolamin, worauf die derben durchsichtigen Kristallmassen des i-Scopolamin-Schmidt auskristallisierten, die zwischen 55° und 56° schmolzen.

Nach dem Gesetze der Massenwirkung wandelt sich das stabile i-Scopolamin-Schmidt in das labile Atroscin-Hesse, wenn die Menge des festen labilen Alkaloids 3mal so groß wie die des gelösten stabilen Alkaloids ist.

Die Überführung des Atroscin-Hesse in i-Scopolamin-Schmidt muß überhaupt immer gelingen, wenn die Bedingung gegeben ist, experimentell dem Atroscin-Hesse ein Molekül Kristallwasser zu entziehen und es so in die stabile Form überzuführen. Und in der Tat machte auch Kuntz-Krause die Erfahrung, daß bei längerem Aufbewahren von Atroscin in einem geschlossenen Schrank die Kristalle spontan ihr Wasser abgeben und in i-Scopolamin-Schmidt übergehen, was aus der Erhöhung des Schmelzpunktes erkannt wird.

Mit dem Nachweis der Identität des Atroscin-Hesse und i-Scopolamin-Schmidt war auch der Beweis erbracht, daß das Ausgangsmaterial dieser beiden Alkaloide identisch sei. Zwar war von E. Schmidt früher schon öfter die Vermutung ausgesprochen worden, daß sein Scopolamin und das Hyoscin-Hesse dasselbe

Alkaloid seien, doch verwahrte sich O. Hesse jedesmal auf das energischste gegen diese Vermutung. Nach der Beweisführung Gadamers erkannte auch er schließlich die Übereinstimmung seines Hyoscins mit dem Scopolamin-Schmidt an und in der Chemie versteht man heute unter diesen beiden Namen ein Alkaloid, das:

1. aus der Wurzel der Scopolia atropoides, dem Hyoscyamussamen, den Duboisiablättern etc. dargestellt wird;

2. nach der Formel $C_{17}H_{21}NO_4$ zusammengesetzt ist;

3. sich mit Barytwasser in Scopolin und Atropasäure spaltet;

4. mit Goldchlorid ein charakteristisches Salz gibt, dessen Schmelzpunkt zwischen 212—214° liegt.

Die Konstitution des Scopolamin ist bis jetzt noch unbekannt.

Scopolamin. Pharmakologischer Teil.

Die ersten pharmakologischen Studien über das Scopolamin gehen von Kobert und seinen Schülern aus. Kobert ist es auch, der auf Grund ausgedehnter Arbeiten das Hyoscin und Scopolamin für einen und denselben Körper erklärt, eine Ansicht, die jetzt wohl von den meisten Pharmakologen geteilt wird.

Der Einfluß des Scopolaminhydrobromicum auf den Puls wird von Sohrt darin angegeben, daß es bei Katzen und Hunden die Pulsfrequenz erhöht. Beim Kaltblüter und Menschen beseitigt es den Hemmungseinfluß des Vagus. Dieser Ansicht schließen sich Ernst* und de Stella* an und als Beweis dafür erbringen sie die Tatsache, daß ein durch Muscarin in diastolischen Reizungsstillstand versetztes Froschherz nach Scopolamin-

* Die mit einem Stern versehenen Autoren sind nach Kochmann zitiert.

darreichung wieder schlägt. Da nun Muscarin die herzhemmenden Fasern des Vagus reizt, so muß nach obenerwähntem Versuche das Scopolamin den Hemmungsapparat des Herzens lähmen.

Was den Blutdruck anbelangt, so verursacht das Scopolamin nach den beiden genannten Autoren im Anfang eine Steigerung, die aber bald wieder nachläßt, und oft sinkt er sogar um ein geringes unter die Norm. Jedoch sind die Angaben hierüber bei den einzelnen Autoren verschieden.

In bezug auf die Speichel-, Schleim- und Schweißsekretion berichten alle Autoren, daß sie durch Scopolamin gelähmt werden, ebenso wie die motorischen Darmganglien.

Den Einfluß des Scopolamins auf das Auge schildert Raehlmann ungefähr folgendermaßen: Scopolamin ist in vielen Fällen dem Atropin mindestens gleichwertig, in anderen durchaus überlegen. Scopolamin kann in einer der 1%-Atropinlösung äquivalenten Solution längere Zeit als Atropin fortgebraucht werden, ohne die dem Atropin lästigen Nebenerscheinungen hervorzurufen. Das Scopolaminhydrobrom. wirkt etwa 5mal so stark als Atropin. Es lähmt wie dieses in gleichem Grade den Sphincter des Iris und die Akkomodation. Die Wirkungsdauer ist $1^1/_5$% Scopolamin mit 1% Atropin verglichen) fast dieselbe, vielleicht bei Scopolamin etwas länger. —

Die Wirkung des Scopolamins auf das menschliche Gehirn machen es zu einem vielbenutzten Sedativum und Hypnotikum. Die elektrische Erregbarkeit der Großhirnrinde wird nach Ramm* und de Stella außerordentlich herabgesetzt. Nach den Erfahrungen aller Autoren tritt beim Menschen nach 10—12 Minuten ein tiefer Schlaf ein. Vor Eintreten dieses Schlafes beobachtete Ernst* eine Herabsetzung der Denkfähigkeit.

Um alle Widersprüche und Unklarheiten, die auf dem Wirkungsgebiet des Scopolamins über Blutdruck, Puls und Respiration lagen, aufzuklären, veranstaltete Kochmann eine Reihe sorgfältiger Versuche am Kaltblüter, Kaninchen und Hunde. Seine Arbeit sei hier im folgenden skizziert.

Auf kleine Dosen bis 0,001 g Scopolaminhydrobrom. reagieren Rana esculenta und Rana temporaria sehr wenig. Auf den Rücken gelegt, behalten sie diese Lage bei. Auf Dosen von 0,005—0,01 in den Kehllymphsack injiziert, zeigt sich eine Irradation der Reflexe und Rückenlage. Größere Dosen von 0,01—0,02 g rufen folgende Erscheinungen hervor:

Irradation der Reflexe, auf taktile Reize andeutungsweise klomische Krämpfe. Bei Dosen von 0,02 g Verringerung der Reflexerregbarkeit, dann Erlöschen der Reflexe auf alle Reize. Spontanbewegungen werden nicht produziert. Die Herzaktion ist schwach und die Bewegung des Herzens ist eigenartig. Diastolischer Stillstand bei Darreichung von 0,02 g. Der Prozeß ist reversibel bei Dosen bis 0,015 g.

Kaninchen. Kleine Dosen von 0,01 g machten die Tiere schreckhaft, verursachten Mydriasis und langsame Atmung. Auf Dosen von 0,04 g intravenös beobachtete Kochmann ein Ansteigen des Blutdruckes um 16 mm, auf Dosen von 0,15 g und mehr ein Sinken des Blutdruckes. Der Puls blieb konstant auf jede Dosis. Bei größeren Scopolaminmengen zeigte sich eine Lähmung des Vagus. Bei kleinen Dosen findet keine Atmungsschädigung statt, bei Dosen von 0,05 g wird die Atemfrequenz geringer und die Atemgröße wird verkleinert. Auf Gaben von 0,15 g erfolgt Respirationsstillstand.

Hund. Bei Dosen von 0,05—0,1 g zeigte sich eine geringe Blutdrucksteigerung, bei Dosen von 0,2 g eine starke Senkung des Blutdruckes, begleitet von einem

wenig frequenten, großen Pulse, dem sogenannten Vaguspuls. Nach wenigen Minuten Rückkehr zur Norm. Selbst auf Dosen von 0,1 g fand Kochmann keine nennenswerte Schädigung der Atmung. Letale Dosen waren nicht aufstellbar.

Für diese durch Scopolamin hervorgerufenen Erscheinungen gibt Kochmann folgende Erklärungen: für die Veränderung des Pulses führt der Autor Vagusreizungen an, die Blutdrucksteigerung nach kleinen Dosen erklärt er durch eine Erregung des Vasmotionszentrums, während er für die Blutdrucksenkung zum größten Teil eine Schädigung des Herzens verantwortlich macht. Während nun die Pflanzenfresser (Kaninchen) auf Injektionen eines Pflanzenalkaloides weniger widerstandsfähig waren als Fleischfresser (Hunde), so erhob Kochmann bei diesen den interessanten Befund, daß ihr Allgemeinbefinden durch kleine Scopolamingaben erheblich beeinflußt wurde. So z. B. rufen kleine Dosen beim Hunde Mydriatis und Müdigkeit hervor. Größere Dosen von 0,001 g verursachen außer den erstgenannten Symptomen trockene Zunge, Brechreiz und selbst Halluzinationen. Nach einer Stunde tritt tiefer Schaf ein, der aber durch Anrufen unterbrochen werden kann. Keine Analgesie. Bei größeren Dosen findet sich eine schnellere Wirkung. Nach dem Erwachen konnte Kochmann Mattigkeit, weite Pupillen und Trockenheit der Schleimhäute feststellen. Nahrung wurde von den Versuchstieren nicht aufgenommen. Nach 24 Stunden sind alle diese Symptome außer der Mydriasis verschwunden.

Scopolamin mit verschiedenem optischem Verhalten.

Früher wurde das Scopolamin hauptsächlich von den Augenärzten und Psychiatern verwandt. Durch die

kombinierte Scopolamin-Morphinnarkose hat Schneiderlin das Alkaloid auch in die Hände des Chirurgen, Gynäkologen und Geburtshelfers gebracht. So zufrieden die Berichte einzelner Autoren über die Resultate der Schneiderlinschen Narkose oder des Dämmerschlafes sind, so stimmten doch die Erfahrungen vieler Autoren mit diesen günstigen Erfolgen nicht überein.

Vielfach wurden diese Mißerfolge auf das verschiedene optische Verhalten der Scopolaminpräparate geschoben, bis Kessel diese Frage im Tierexperiment aufgeklärt hat. Dieser Arbeit entnehme ich folgende Resultate: Die Injektionen mit 3 Scopolaminpräparaten, von denen das eine optisch hochaktiv, das zweite schwach und das dritte inaktiv war, wurde an Fröschen, Kaninchen und Hunden vorgenommen.

Frösche wiesen durchweg auf alle 3 Injektionen dieselben Symptome auf, hingegen zeigten die einzelnen Tiere bei gleichen Verhältnissen nicht immer dieselben Reaktionen. Einige Tiere waren weniger empfindlich als andere, ganz gleichgültig, welches Scopolamin gegeben worden war.

Kaninchen zeigten ebenfalls keinen nennenswerten Unterschied nach der intravenösen Einverleibung der 3 Scopolaminsalze. Auch bei diesen Versuchen fiel die individuelle Reaktion der Versuchstiere auf, wonach einzelne Tiere bei gleichen Bedingungen die doppelte Menge derselben Lösung vertrugen als andere.

Die Versuche an Hunden ergaben dieselben Resultate, wie sie von Kochmann beobachtet worden waren, nur fand Kessel bei einzelnen Versuchstieren vollkommene Anästhesie und bei anderen starke Herabsetzung der Empfindlichkeit. Hingegen stellte Kessel fest, daß nicht alle Hunde gleichmäßig auf die Scopolamininjektionen reagieren. Bei einigen ging ein Stadium der Unruhe und Halluzinationen dem tiefen Schlaf voraus, in den andere Hunde ohne Zwischenstadium sofort ver-

fielen. Diese Ungleichheit der Reaktionen der einzelnen Versuchstiere ist aber nicht auf Kosten der drei verschiedenen Scopolaminarten zu setzen, sondern ist eine individuelle Reaktion, die bei demselben Hunde ohne Rücksicht auf das Präparat stets eintritt.

Kessel kommt nach diesen Untersuchungen zu dem Schluß, daß eine physiologische Verschiedenheit zwischen dem optisch stark aktiven und dem inaktiven Scopolamin nicht besteht. Ferner vertritt Kessel die Ansicht, daß die individuelle Reaktion des Scopolamins um so deutlicher ausgesprochen ist, je höher organisiert das betreffende Versuchstier ist. Auf diese Weise ließe sich auch die Unsicherheit der Dosierung erklären, die manche Ärzte auf eine Verwendung des Scopolamins zur Narkose am Menschen völlig verzichten läßt.

Wenn man bedenkt, daß der Arzt mit dem Scopolamin dem Patienten ein Gift einverleibt, das zu dosieren er nicht vermag und die Stärke seiner Wirkung er nicht berechnen kann, so läßt sich an der Berechtigung der Scopolaminverwendung beim Menschen schon zweifeln. Kionka glaubt jedoch diese Zweifel beheben zu können und führt dafür folgende Gründe an: Scopolamin ist trotz seiner niedrigen wirksamen Dosen dennoch verhältnismäßig wenig gefährlich, wie die wenigen Todesfälle an den Versuchstieren zeigen. Eine tödliche Dosis ließ sich für Frösche überhaupt nicht aufstellen. Scopolamin ist nicht das schwere Herzgift, für das es öfter gehalten wird, es greift zuerst die Atmung an und die Herzaktion leidet erst nach großen Dosen. Bei gesunden Tieren ist die Differenz der tödlichen und der therapeutisch nötigen Dosis eine sehr große.

Kionka empfiehlt zu Injektionszwecken die stabile Form, das inaktive Scopolamin, da das optische aktive Salz sich leicht zersetzt. Die Bedenken Koberts, daß das optisch inaktive Bromsalz durch Beimischungen eines anderen inaktiven Alkaloides, dem durch seine Giftig-

keit gefährlichen Apoatropin, verunreinigt sei, behebt er damit, daß er auf eine einfache Reaktion hinweist, durch die man im Reagenzglase die Reinheit des Scopolamins vom Apoatropin nachweisen kann. Kessel fand im Anschluß an Beckurts Reaktion auf Alkaloide folgenden Nachweis des Apoatropins: Lösungen von optisch aktiven oder inaktiven Scopolaminen, in die man einen Tropfen Kaliumpermanganat fallen läßt, zeigen bei Anwesenheit von Apoatropin Braunfärbung, d. h. Bildung von Braunstein durch Reduktion. Diese Reaktion tritt noch auf bei einem Verhältnis des Apoatropins von 1 : 20000 und somit lassen sich auch die geringsten Verunreinigungen des Scapolaminpräparates leicht feststellen.

Mensch. Das Scopolamin spielt als Heilmittel im eigentlichen Sinne eine geringe Rolle. Es wird bei Paralysis agitans, bei Epilepsie, bei hemiplegischer Chorea angewandt und Erb, Windscheid und Brunn berichten über gute Erfolge.

In der psychiatrischen Klinik in Freiburg wird das Scopolamin als Sedativum bei motorisch erregten Patienten viel benutzt und subkutan in Dosen von meist 0,001 oder 0,0005 gegeben. Dosen von 0,002 werden nie erreicht, nicht wegen der Gefährlichkeit des Mittels, sondern wegen seiner — auch bei diesen kleinen Dosen schon zuverlässigen Wirksamkeit.

Psyche. Das Hyoscin lähmt oder setzt die Erregbarkeit der Hirnrinde herab (Kobert, Sohrt, Wood). Nach 10 Minuten ungefähr tritt nach einem Stadium „unwiderstehlicher Müdigkeit, Schwere der Augenlider und Durstgefühl“ ein ruhiger und fester Schlaf ein. Diese Angaben machen wenigstens Sohrt und Bumke, die eine Injektion von $^1/_2$ mg an sich selbst ausführten, während Klinke nach $^3/_4$ mg Scopolamin über schreckhafte Gesichtshalluzinationen und Illusionen berichtet. Dieses Stadium des Müdigkeitsgefühls, das dem Schlafe vorausgeht, ist nach Bumke von dem physiologischen

verschieden; oft sind die Empfindungen der Müdigkeit sehr unangenehme. Hingegen hat Bumke niemals Kopfdruck, Schwindel, Übelkeit, sauren Geschmack, Jucken, Gefühl von Hitze, Rötung des Gesichts, taumelnden Gang, Delirien, von denen Gnauk berichtet, gesehen. Über Durst klagen fast alle Kranken. Der Scopolaminschlaf ist tief und ruhig, die Kranken sind schwer zu erwecken und zum vollen Bewußtsein zu bringen. Nach Bumke ist die Tiefe des Schlafes während der ersten 2 Stunden am größten, während dieser Zeit sind Puls und Respiration abweichend vom Normalen. Allmählich geht dieser Zustand in einen physiologischen Schlaf über, aus dem die Patienten nach 6—10 Stunden erwachen mit einem leichten, kurz dauernden Gefühl von Benommensein.

Auge. Die mydriatische Wirkung des Scopolamins findet in der Augenheilkunde weitgehendste Verwendung. Emmert und Sohrt halten sie durch Occulomotoriusreizung bedingt, während Pawlow sie durch Sympathicusreizung ausgelöst glaubt.

Rückenmark. Die Patellarsehnenreflexe sind im Scopolaminschlaf in 60—70 % herabgesetzt (Bumke), verschwinden aber niemals völlig, bei 30 % blieben die Reflexe unverändert. Nach Serger beeinflußt das Scopolamin die Reflexerregbarkeit nicht. Eine schmerzstillende Wirkung des Scopolamins wird von Gnauk negiert, und Bumke bestätigt diese Erfahrung insoweit, als er vor Eintritt des Schlafes keine Herabsetzung der Schmerzempfindung finden konnte, hingegen betont er, daß es zur Unterbrechung des Hyoscinschlafes bedeutend stärkerer schmerzhafter Reize bedarf, als dies beim physiologischen Schlaf notwendig ist.

Zirkulationsapparat. Kobert, Wood, Sohrt und Pawlow bewiesen im Tierexperiment, daß die herzhemmende Wirkung des Vagus durch Scopolamin aufgeboben wird. Die klinische Beobachtung stimmt hierin

nicht überein; sie lehrt, daß bei manchen Kranken (15—30 % Bumke) gar keine Veränderung der Pulszahl erfolgt. Bei anderen (25—30 %) sah Bumke eine Verlangsamung des Pulses eintreten, der allerdings eine Erhöhung der Pulszahl folgte. Jedoch ein Sinken um mehr als 20 Schläge sah er nie. Bumke erklärt diese Erscheinung — bezugnehmend auf eine Arbeit Pawlows und übereinstimmend mit den Ansichten Kochmanns — mit einer Herzmuskelschädigung, die dann die Vaguswirkung gar nicht oder nur kurze Zeit zur Wirkung kommen läßt. Diese direkte Herzmuskelschädigung scheint klinisch aber nur selten zur Beobachtung zu kommen, denn von den vielen mit Scopolamin behandelten Patienten beobachteten Hamaker, Konrad, Sichecelli und Serger nur einzelne Fälle von Irregularität und Aussetzen des Pulses. Diese Beobachtungen stehen im direkten Gegensatz mit den Erfahrungen anderer Autoren, z. B. Kny, der in einem Fall von Aorteninsuffizienz keine Schädigung der Herztätigkeit durch das Scopolamin hervorgerufen sah.

Blutdruck. Nach den Untersuchungen Sergers sinkt der Blutdruck nach Scopolamindarreichung zuerst, um dann von einer Erhöhung desselben gefolgt zu werden. Diese Schwankungen erklärt Serger durch Erschlaffung bzw. durch Kontraktion der Arterienwände.

Respiration. Veränderungen in der Respiration sind selten klinisch beobachtet worden. Manche Autoren (Serger) leugnen sie völlig. Bumke beobachtete ein Tieferwerden der Atmung bei Herabsetzung der Zahl der Atemzüge während des Scopolaminschlafes.

Nieren. Das Scopolamin wird durch die Nieren ausgeschieden. Auch das Scopolamin, das die Mutter während der Geburt aufnimmt, wird in der Hauptsache auf den Harnwegen ausgeschieden. Nach Holzbach ist es aber auch in der Milch und im Colostrum in den ersten Tagen nachzuweisen. Durch die Placenta gelangt

das Scopolamin auch in das Kind und verläßt schon nach einer Viertelstunde durch die Nieren den Körper. Schädigungen der Nieren sind nicht bekannt.

Verdauungsorgane. Die Wirkung des Scopolamins auf die Speichelsekretion ist bekannt. Durch die Verminderung dieser Sekretion wird das trockene Gefühl im Halse hervorgerufen. Vereinzelt beschriebene Fälle von Übelkeit, Leibschmerz und Erbrechen führt Bumke auf Verunreinigung des Präparates, besonders mit Hyoscyamin, zurück. Daß sogar Darmaffektionen keine Contraindikation für das Scopolamin sind, beweist die Beobachtung in der Freiburger psychiatrischen Klinik, in der während einer Typhusepidemie das Scopolamin bei Typhuskranken keine unangenehme Folgeerscheinungen hervorrief.

Die Frage der Hyoscinkachexie ist wohl noch unentschieden. Bumke glaubt, daß einmal zu große Dosen bis zu 6 mg angewandt worden seien, andererseits ist es fraglich, ob das Scopolamin diese Kachexie hervorgerufen hat. Jedenfalls tritt nach der therapeutischen Dosis von 0,5—1½ mg keine Schädigung des Allgemeinbefindens auf und selbst jahrelanger Gebrauch dieser kleinen Dosen haben keine schädlichen Folgen gezeigt. Gewöhnung an Scopolamin tritt nicht ein.

Eine toxische Dosis ist schwer festzustellen, da die Toleranz für dieses Gift bei einzelnen Menschen sehr groß ist, während bei anderen schon die kleinsten Gaben toxisch wirken können. Ostermayer erwähnt selbst einen Todesfall, wo nach 1 mg Hyoscin subkutan der Exitus im Kollaps erfolgte. Dieser Scopolamintod, der nur ungenügend beschrieben ist, ist bis jetzt vereinzelt geblieben.

Von Intoxikationen nach großen Dosen, die aber alle ohne bleibenden Schaden verliefen, liegen in der Literatur viele Beispiele vor. Schäfer berichtet von einem Fall, der 5 mg eingenommen hatte: „Der Ver-

giftete machte den Eindruck eines Schwerbetrunkenen, war verwirrt, nicht zu fixieren, kroch am Boden herum, drängte aus dem Bett, schlief dann nach $1^1/_2$ Stunden ein, um am anderen Morgen matt, leicht benommen, mit etwas eingenommenem Kopf, leichtem Schwindelgefühl, Trockenheit im Munde und ohne Erinnerung an das Vorgefallene zu erwachen. Im Laufe des Tages gingen auch diese Erscheinungen zurück."

So wirksam also das Scopolamin schon in den kleinsten Dosen ist, so relativ unschädlich ist es doch, da bis jetzt in der Literatur erst ein Todesfall — und der nicht sicher bewiesen — und noch keine Intoxikation mit dauerndem Schaden nachgewiesen sind.

Zufälle oder Todesfälle der Scopolamin-Morphin-Narkose oder des Dämmerschlafes kann ich in dieser Arbeit, die die pharmakologische und chemische Seite des Scopolamins behandelt, nicht berücksichtigen, da ja Scopolamin-Morphin nach Straub einen neuen pharmakologischen Körper bildet, dessen Eigenschaften von denjenigen des Scopolamins oder Morphins allein vollkommen abweichen.

Literatur.

Ladenburg, Berichte der chem. Gesellschaft 1880, B. 13, S. 1549; 1881, B. 14, S. 1870. Annalen der Chemie 1881, B. 206, S. 209.

Schmidt, E., Archiv der Pharmazie 1890, B. 228, S. 435; 1892, B. 230, S. 207. Apothekerzeitung 1891, S. 522. Archiv der Pharmazie 1894, B. 232, S. 433. Chem. Zentralblatt 1898, I, S. 1200. Berichte der chem. Gesellschaft 29, II, S. 2014.

Kobert, Archiv der Pharmazie 1892, B. 230. Lehrbuch der Intoxikationen.

Hesse, O., Pharmazeutische Zeitung Nr. 29. Annalen der Chemie, B. 271, S. 110. Berichte der chemischen Gesellschaft 1896, 29, II, S. 1776. Chemisches Zentralblatt 1898, II, S. 215.

Lubolt, W., Archiv der Pharmazie 1898, B. 236, S. 47.

Schütte, W., Archiv der Pharmazie 1891.

Gadamer, Chemisches Zentralblatt 1901, II, S. 29. Archiv der Pharmazie 1898, B. 236, S. 382. Chemisches Zentralblatt 1898, II, S. 665.

Kuntz-Krause, Chemisches Zentralblatt 1901, B. 12, S. 297.

Sohrt, August, Pharmakotherapeutische Studien über das Hyoscin, Inaug.-Dissert. Dorpat. 1886.

Ernst, Zur Frage über die Wirkung bromwasserstoffsauren Scopolamins. Inaug.-Dissert. Dorpat 1893.

de Stella, Etude pharmacodynamique de la Scopolamine et de l'Hyscine. Archives internat. de Pharmacodynamie 1897, B. III, pp. 381—458.

Rachlmann, Scopolamin hydrobrom., ein neues Mydriaticum und seine Anwendung in der ophthalmolog.

Praxis. Klinische Monatshefte der Augenheilkunde, Februarheft 1893.

Kochmann, Beiträge zur Wirkung des Scopolamin. hydrobrom. Archives internat. de Pharmacodynamie et de Therapie 1903.

Bumke, Über Hyoscin. Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie 1903, S. 62 und 124.

Klinke, Hyoscin bei Geisteskranken Eilemm. Zentralblatt für Nervenheilkunde 1899, No. 7.

Gnauk, Hyoscin bei Geisteskranken. Charité-Annalen 1882, p. 448.

Serger, A. Zeitschrift für Psychiatrie, XLVII, S. 308.

Kobert, Über die Wirkung des salzsauren Hyoscins. Arch. für experiment. Pathol. und Pharmakol. 1887, B. 22, 6, p. 396.

Holzbach, Beziehung des Scopolamins zum Kinde während und nach der Geburt. Münch. Med. Wochenschrift No. 25.

Emmert u. Sohrt, Archiv der Augenheilkunde 1883, 40.

Hamaker, Therapeuth. Monatsheft 1887, S. 284.

Konrad, Therapeuth. Monatsheft 1888, S. 299.

Ostermayer, Über die sedative und hypnotische Wirkung des Atropins und Duboisins.

Schäfer, Therapeuth. Monatsheft 1892, S. 38.

Kessel, Über die Wirkung von Scopolaminen mit verschiedenem optischen Verhalten. Archives internat. de Pharmacodynamie et de Therapie 1906.

Kionka, Die Gefahren der Scopolaminverwendung und deren Verhütung. Therapie der Gegenwart 1898.

Kobert. Über reines und unreines Scopolamin. Zeitschrift für Krankenpflege, B. 27, No. 2—4.

Lebenslauf.

Ich bin zu Straßburg i. E. als Tochter des Oberlehrers Professor Dr. Reinhold Slawyk geboren. In Straßburg besuchte ich die Höhere Töchterschule und nach einer Aufnahmeprüfung nach der Oberprima des Realgymnasiums zu Baden-Baden bestand ich dort im Sommer 1905 die Reifeprüfung. Dann bezog ich nacheinander die Universitäten Freiburg, München, Tübingen, Straßburg i. E., Freiburg.

Hier bestand ich am 13. Januar 1911 mein medizinisches Staatsexamen. Ich trat am 22. Januar 1911 mein praktisches Jahr in der Heilstätte Glückauf in St. Andreasberg im Harz an und befinde mich seit dem 1. August am Diakonissenhaus in Mannheim.